

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30880 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 311/46**, C07D 213/56, 233/54, C07C 327/48, 327/58, 317/40, C07D 213/40, 213/74 (74) Anwalt: **GÜNTER, Isenbruck; Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler, Is, enbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/11833**
- (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Oktober 2001 (12.10.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 50 723.9 13. Oktober 2000 (13.10.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH [DE/DE]**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JURASZYK, Horst [DE/DE]**; Kleiner Ring 14, 64342 Sechim-Jugenheim (DE). **DORSCH, Dieter [DE/DE]**; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner [DE/DE]**; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE). **TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]**; Hügelstrasse 1/1, 69469 Weinheim (DE). **BARNES, Christopher [GB/DE]**; Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE). **GLEITZ, Johannes [DE/DE]**; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

USSN: 10/662,046
FILED: SEPTEMBER 11. 2003



A2

(54) Title: N-SUBSTITUTED AMINO ACID DERIVATIVES (FACTOR XA INHIBITORS)

(54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE AMINOSÄUREDERIVATE (FAKTOR Xa INHIBITOREN)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein the substituents R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, U, V and W have the designation cited in patent claim 1. The compounds are suitable for producing pharmaceuticals for fighting thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, U, V und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen. Die Verbindungen eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung thromboembolischer Erkrankungen.

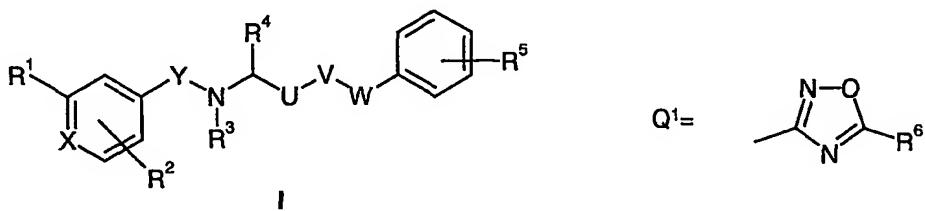
WO 02/30880

N-Substituierte Aminosäurederivate (Faktor Xa Inhibitoren)

Die Erfindung betrifft N-Substituierte-Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I,

5

10



wobei bedeuten:

- R^1 H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA,
15 NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]NH₂,
C[NH]NHA, C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA,
C[NH]NOCOAr, C[NH]OA, C[NH]NHNH₂, C[NH]NHNHA,
C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar,
20 C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Het, NHC[NH]NH₂, NHC[NH]NHCOOA,
NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, Q₁
- R^2 H, ein- oder mehrfach A, CF₃, Br, Cl, F, COA, COOH, COOA,
CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA,
. NHSO₂A, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA
- R^3 H, COH, COA, COCF₃, COOA, SO₂A
- R^4 H, A, -(CH₂)_n-Ar, -(CH₂)_n-Het, -(CH₂)_m-COOR⁷, -(CH₂)_m-CONHR⁷,
-(CH₂)_n-S(O)_mA, -(CH₂)_o-NH₂, -(CH₂)_o-NHCOOA, -(CH₂)_o-NHCOA,
-(CH₂)_o-NHA, -(CH₂)_o-NHC[NH]NH₂, -(CH₂)_o-(C[A]OH)-A,
-(CH₂)_o-OH, -(CH₂)_o-OA, -(CH₂)_o-OAr, -(CH₂)_o-OHet,
30 -(CH₂)_o-OCOOA, -(CH₂)_o-OCOA, -(CH₂)_o-OCOAr, Ar, Het
- R^5 -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-COOA, -(CH₂)_n-COO(CH₂)_nAr, Ar, Py
oder R²
- R^6 OH, A, Ar
- R^7 H, A, Ar, Het
- 35 U CO, CH₂,
- V NH, CO, O

- W Bindung, CO
 X CH, N
 Y Bindung, CH₂, CO, SO₂
 n 1,2
5 m 0,1,2
 o 1,2,3,4,5
 p 2,3,4
 A Alkyl mit 1 - 20 C-Atomen (linear, verzweigt, cyclisch), worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
10 -CH=CH- oder -C≡C-Gruppen und auch 1 - 7 H-Atome durch F ersetzt sein können.
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF₃, Hal,
 OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂,
15 NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar,
 COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het CONH₂,
 CONHA, CONA₂, CONHAr, COA, COAr, CH₂Ar, -(CH₂)_m-NH₂,
 -(CH₂)_m-NHA, -(CH₂)_m-NA₂, -(CH₂)_m-NHCHO, -(CH₂)_m-NHCOA,
 -(CH₂)_m-NHCOOA -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_mAr,
 -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_m-Het, -(CH₂)_m-Hal, -(CH₂)_m-Het, NO₂, CN,
20 CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH,
 C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr substituiertes Phenyl oder
 Naphthyl
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-[CH₂]_m-
25 Ar, CONH₂, CONHA, COA, COAr, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr, und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann
- 30** Py 2-,3- und/oder 4-Pyridyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA,

CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA,
CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA, NA₂

Hal F, Cl, Br, I;

5 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate dieser Verbindungen.

10 Zur Bekämpfung von durch Verletzungen verursachten Blutungen besitzt der menschliche Organismus einen Mechanismus, durch den mit Hilfe von Blutgerinnseln ein schneller Wundverschluss erreicht wird. Blutgerinnsel bilden sich durch eine Serie von Zymogenaktivierungen. Im Verlauf dieser enzymatischen Kaskade katalysiert jeweils die aktivierte Form eines Faktors die Aktivierung des nächsten. Da dieser Prozeß katalytischer Natur ist, genügen kleinste Mengen des auslösenden Faktors, um die Kaskade in Gang zu setzen. Durch die Vielzahl der Schritte wird eine große Verstärkung erreicht, die eine schnelle Antwort auf die Verletzung gewährleistet.
15
20 Die plasmatische Gerinnung nach einer Gewebläsion kann auf exogenem Weg durch die Freisetzung von Gewebsthrombokinase erfolgen. Die entsprechende Reaktionsfolge wird als extravaskuläres System (Extrinsik-System) bezeichnet und läuft innerhalb von Sekunden ab. Die Gerinnung kann auch auf endogenem Weg durch Thrombozythenzerfall ausgelöst werden. Diese Reaktionsfolge, die als intravaskuläres System bezeichnet wird, läuft innerhalb von Minuten ab. Beide Systeme münden in eine abschließende gemeinsame Folge von Schritten, die zur Bildung eines Fibringerinsels führen. Das intravaskuläre und das extravaskuläre System beeinflussen sich in vivo gegenseitig. Beide sind für den vollständigen Ablauf der Blutgerinnung notwendig.
25
30

35 So wichtig eine schnelle Blutgerinnung für den Verschluß von Verletzungen ist, ist es doch bei bestimmten Erkrankungen erforderlich, die Blutgerinnung zu hemmen um z.B. die Bildung von Thromben in Gefäßen zu vermeiden. Dabei sollte möglichst gezielt und selektiv in die Blutgerinnungskaskade eingegriffen werden um einerseits die Inhibierung möglichst

genau steuern zu können und unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden zu können.

5 Faktor X_a ist eine Serinprotease der Blutgerinnungskaskade, welche durch Aktivierung des Faktors X gebildet wird. Diese Aktivierung erfolgt beim intravaskulären Weg durch den Faktor IX_a , wobei diese Reaktion durch den antihämophilen Faktor ($VIII_a$) stimuliert wird. Durch den Faktor X_a wird anschließend Prothrombin in Thrombin umgewandelt. Das proteolytische Enzym Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die sich spontan
10 zu geordneten faserförmigen Strukturen zusammenlagern, die man als Fibrin bezeichnet. Das Gerinnsel, das durch die spontane Aggregation von Fibrinmonomeren entsteht, wird durch kovalente Quervernetzungen zwischen den Seitenketten verschiedener Moleküle in den Fibrinfasern stabilisiert. Dazu bilden sich zwischen spezifischem Glutamin und Lysin Seitenketten in einer Transamidierungsreaktion Peptidbindungen. Diese Quervernetzung wird durch ein Enzym katalysiert, das man als Faktor $XIII_a$ bezeichnet.
15

20 Beim extravaskulären System erfolgt die Aktivierung des Faktors X durch den Gewebsfaktor sowie den Faktor VII.

25 Eine Inhibierung des Faktor X_a erlaubt einen gezielten Eingriff in die Blutgerinnung, da hierbei keine anderen Prozesse beeinflußt werden. Dies ist vorteilhafter als beispielsweise eine Inhibierung von Thrombin, da Thrombin einerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert, wie auch die Umwandlungen von Faktor VIII in $VIII_a$, Faktor V in V_a sowie Faktor XI in XI_a , sondern beispielsweise auch Thrombozyten aktiviert. Es sind daher vielfältige Forschungsaktivitäten zur Entwicklung von Inhibitoren des Faktors X_a unternommen worden, die zur Entwicklung diverser Substanzklassen geführt hat.
30

35 In der WO 99/11657 werden 1-Amino-7-isochinolinderivate beschrieben, die als Inhibitoren von Serinproteasen wirken. In der WO 99/11658 werden meta-Benzamidinderivate beschrieben, welche als Serinprotease-Inhibitoren wirken. Weiterhin werden in der WO 99/10316 3 Amidinoanilinderi-

vate beschrieben, die als Inhibitoren des aktivierten Blutgerinnungsfaktors X_a wirken.

- 5 Aufgabe der Erfindung ist es, neue Verbindungen mit wertvollen Eigen-schaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arz-neimitteln verwendet werden können.

- 10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-zen. Insbesondere zeigen sie Faktor X_a inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen, wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- 15 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhi-bitoren der Gerinnungsfaktoren VIIa, IXa und Thrombin der Blutgerin-nungskaskade sein.

- 20 20 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G.F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

- 25 25 Die Inhibierung des Faktors X_a durch die erfindungsgemäßen Verbindun-gen und die Messung der anticoagulierenden und antithrombotischen Akti-vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis*, 1990, 63, 220-223 beschrieben.

- 30 30 Die Messung der Inhibierung von Faktor X_a kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.*, 1994, 71, 314-319 erfolgen.

- 35 35 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindun-gen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Akti-vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird

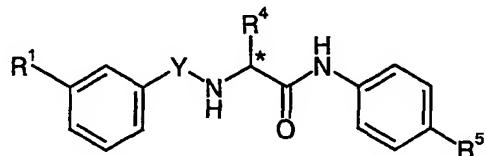
- 6 -

z.B. von H.F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

- 5 Die Inhibierung von Faktor IX_a durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.
- 10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 15

Besonders bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen N-substituierten Aminosäurederivate eine Struktur der Formel II auf.

20



II

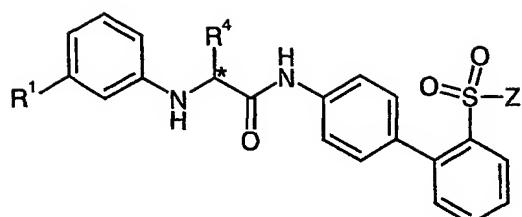
25

Dabei haben R¹, R⁴, R⁵ und Y die oben angegebene Bedeutung. Auch hier können die Verbindungen sowohl in Form ihrer optischen Antipoden als auch als Racemate und/oder Diastereomerengemische oder auch in ihren verschiedenen tautomeren Strukturen vorliegen.

30

Eine besonders hohe Aktivität weisen Verbindungen der Formel III auf

35



III

die eine Biphenyl-Struktureinheit mit einer Sulfamoyl- oder einer Methansulfonyl-Gruppe enthalten.
10

Besonders bevorzugte Verbindungen sind im weiteren genannt:

- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (1);
15
- (2S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (2)
- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-propionsäureamid (3)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (4)
20
- (2S)-[5-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)carbamoyl]-5-(3-carbamimidoylphenylamino)-pentyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (5)
- (2S)-6-Amino-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-hexancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (6)
25
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (7)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (8)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (9)
30
- (2S,3S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (10);
- (2S,3S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (11);
35
- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid (12);

- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (13);
(2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (14);
5 (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (15);

2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (16);
10 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (17);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (18);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methoxy-N-(2'-sulfamoyl-15 biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (19);
(S)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (20);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-mercaptop-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (21);
20 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäurediamid (22);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure (23);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-25 bernsteinsäure-ethylester (24);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methanesulfonyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (25);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure-methylester (26);
30 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-[(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid] (27);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure (28);
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-35 malonsäure (29);

- (R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure-ethylester (30);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-malonsäureamid (31);
5 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (32);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (33);
10 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (34);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-3-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (35);
15 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-2-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (36);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (37);
20 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (38);
(S)-3-Benzylxy-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (39);

(2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (40);
(2R)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäuremid (41);
25 (R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-propionamid (42)
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (43)
30 (2R,S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-2-phenylacetamid (44);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-acetamid (45);
35 (2R,S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-4-phenylbutancarbonsäureamid (46);

- (2R,S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (47);
- (2S,3S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (48);
- (2S,3S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (49);
- (1-{(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl}-1-iminomethyl)-carbaminsäureethylester (50);
- (1-Imino-1-[(3S)-3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl]-methyl)-carbaminsäureethylester (51);
- (1-[(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl]-1-iminomethyl)-carbaminsäuremethylester (52);
- (1-Imino-1-[(1S)-2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl]-methyl)-carbaminsäuremethylester (53);
- (1-[(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl]-1-iminomethyl)-carbaminsäure-1-methylpiperidin-4-ylester (54);
- (1-Imino-1-[(3S)-3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl]-methyl)-carbaminsäure-1-methylpiperidin-4-ylester (56);
- (2S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-buttersäureamid (57);
- 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (58);
- (S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-butancarbonsäureamid (59);
- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-ethylester (60);
- (S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-phenyl-propionamid (61);
- (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (62);
- (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (63);

- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isobutylester (64);
(S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isopropylester (65);
5 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-allylester (66);
(S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-phenylester (67);
10 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-allylester (68);
(S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-ethylester (69);
15 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester (70);
- (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-propionsäureamid (71);
20 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (72);
- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-phenyl-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-propionsäureamid (73);
25 (2S)-3-Phenyl-*N*-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-propionsäureamid (74);
(2S)-3-[2-Methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-thiobenziminosäuremethyl ester (75);
30 (2S)-3-[2-Methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-benzamid (76);
(2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (77);
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-amid (78);
35 (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-hexancarbonsäure-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-amid (79);

- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-3-phenylpropionamid (80);
- 5 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (81);
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (82);
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (83);
- 10 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methoxy-propionsäureamid (84);
 (S)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (85);
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-mercaptopropane-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (86);
15 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäurediamid (87);
 (S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure (88);
- 20 (S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure-ethylester (89);
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methanesulfonyl-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (90);
 (S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure-methylester (91);
25 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-[(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid] (92);
 (S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure (93);
- 30 (R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure (94);
 (R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure-ethylester (95);
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäureamid (96);

- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (97);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (98);
5 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-4-yl-propionsäureamid (99);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-3-yl-propionsäureamid (100);
10 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-2-yl-propionsäureamid (101);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (102);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-propionsäureamid (103);
15 (S)-3-Benzylxy-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (104);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methyl-butancarbonsäureamid (105);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-
20 methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (106);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (107);

(2R,S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-
25 4-yl)-2-phenylacetamid (108);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-4-phenylbutancarbonsäureamid (109);

2-[(3S)-3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-
30 methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-3-phenylpropionsäureamid (110);
(2S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (111);
(S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-
phenyl-ethylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-ethylester (112);
35 (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (113);

- (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-4-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (114);
(S)-3-Cyclohexyl-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (115);
5 (S)-(1-Amino-1-{3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-ethylester (116);
(S)-(1-Amino-1-{3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isobutylester
(117);
10 (S)-(1-Amino-1-{3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isopropylester
(118);
(S)-(1-Amino-1-{3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-allylester (119);
15 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (120);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methoxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (121);
20 (S)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-pyridin-4-yl-phenylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (122)
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-bernsteinsäurediamid (123);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-
25 bernsteinsäure (124);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-bernsteinsäure-ethylester (125);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butancarbonsäure-methylester (126);
30 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-{{4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-amid} (127);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butancarbonsäure (128);
(S)-4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-
35 propanoylamino]-phenyl]-pyridin-2-carbonsäureamid (129);

- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (130);
(S)-4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-propanoylamino]-phenyl]-pyridine-2-carbonsäureamid (131);
5 (S)-4-[4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-3-yl-propanoylamino]-phenyl]-pyridine-2-carbonsäureamid (132);
(S)-4-[4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-2-yl-propanoylamino]-phenyl]-pyridine-2-carbonsäureamid (133);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (134);
10 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (135)
- (2S)-3-Methyl-N-(4-pyridin-4-ylphenyl)-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-butancarbonsäureamid (136);
15 (2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-ethylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (137);
- 20 (2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (138);
- (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-N-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-methylbutancarbonsäureamid (139);
25 (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (140);
(2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (141);
(2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (142);
30 (2)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (143);
(2S)-3-Methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(2,3,5-trifluoro-6-methoxypyridin-4-ylamino)-butancarbonsäureamid (144);
35 (2S)-3-Methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-ylamino)-butancarbonsäureamid (145);

- (2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (146);
 (2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (147);
 5 (2S)-2-(3,5-Difluoro-2,6-dimethoxypyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (148);

 (2S)-4-Methyl-2-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-ylamino)-pentancarbonsäure-(4-bromophenyl)-amid (149);
 10 (2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(4-bromophenyl)-amid (150);

 2-(3-Cyanophenylsulfonylamino)-N-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (151);
 15 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylsulfonylamino]-N-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (152);

 3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-N-[(1*S*)-1-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropyl]-benzamid (153);
 20 3-Carbamimidoyl-N-[(1*S*)-1-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropyl]-benzamid (154).

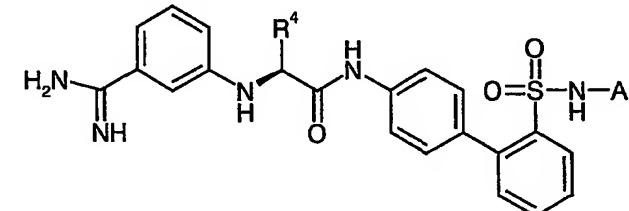
 (S)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methylpentancarbonsäure-(3-fluoro-2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid
 25 (155);
 (2*R,S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-pentancarbonsäure-(3-fluoro-2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (156),
 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-ethanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methyl-butancarbonsäureamid (157),
 30 N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid (158).

Im weiteren sind besondere Ausführungsformen der Verbindungen der Formel I aufgeführt, wobei in den Tabellen jeweils eine verallgemeinerte Form der Gruppe von Verbindungen angegeben ist. Die in den Formeln angegebenen Koeffizienten R¹, R⁴, A entsprechen den oben angegebenen

Bedeutungen. Bei den zu den einzelnen Verbindungsgruppen synthetisierten Beispielen sind teilweise die gemessenen FAB-Werte angegeben. Besonders bevorzugt sind wegen der besseren Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe diejenigen Verbindungen, welche eine Aminosäure in ihrer natürlichen S-Konfiguration enthalten. Unter diesen Verbindungen sind wegen ihrer erhöhten Aktivität bei der Inhibierung diejenigen Verbindungen bevorzugt, welche eine Carbamidin-Gruppe am Phenylring sowie eine Biphenyl-Struktureinheit mit einer Sulfamoylgruppe enthalten. Derartige Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

10

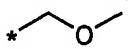
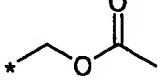
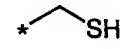
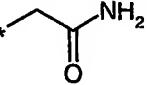
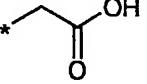
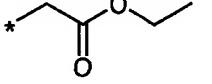
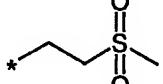
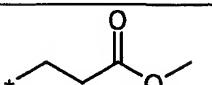
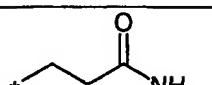
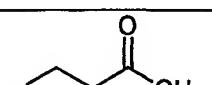
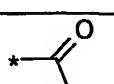
Tabelle 1

			
Nr.	R ⁴	A	FAB
1	*-C(CH ₃) ₂ -	*-C(CH ₃) ₂ -	522
2	*-C(CH ₃) ₂ -	-H	466
3	*-CH ₂ -C ₆ H ₄ -O-CH ₃	*-C(CH ₃) ₂ -	600
4	*-CH ₂ -C ₆ H ₄ -O-CH ₃	-H	544
5	*-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	*-C(CH ₃) ₂ -	651

- 18 -

6		-H·	495
5		-H	514
10		*-C(CH3)3	536
15		-H	480
20		*-C(CH3)3	536
25		-H	480
30		*-C(CH3)3	494
35		-H	438
16		*-C(CH3)3	522
17		-H	466
18		-H	
		-H	452
		-H	454

- 19 -

19	* 	-H	
5	20 * 	-H	
10	21 * 	-H	
15	22 * 	-H	
20	23 * 	-H	
25	24 * 	-H	
30	25 * 	-H	
35	26 * 	-H	
	27 * 	-H	
	28 * 	-H	
	29 * 	-H	

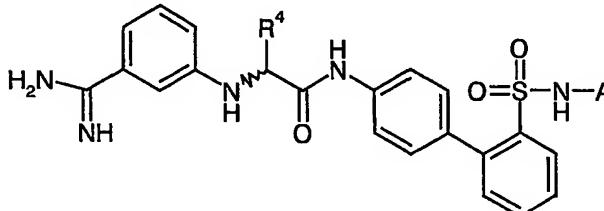
- 20 -

	30		-H	
5	31		-H	
10	32		-H	
15	33		-H	
20	34		-H	
25	35		-H	
30	36		-H	
35	37		-H	
	38		-H	
	39		-H	

5 - 21 -

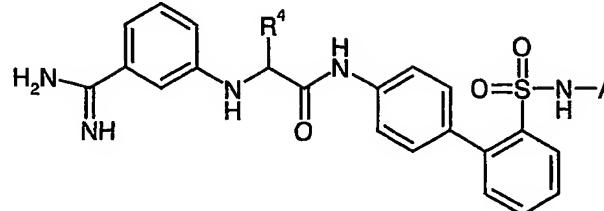
Eine inhibierende Aktivität ist auch bei R-Derivaten zu beobachten. Entsprechende Verbindungen sind zusammen mit der allgemeinen Formel in Tabelle 2 dargestellt.

10 **Tabelle 2**

			
Nr.	R ⁴	A	FAB
40	*—C(CH ₃) ₃	*—C(CH ₃) ₃	527
41	*—C(CH ₃) ₃	-H	466
43	*—	-H	438
42	*—	*—C(CH ₃) ₃	494

15 Die Verbindungen der Formel I müssen nicht notwendigerweise in optisch reiner Form vorliegen. Eine inhibierende Wirkung zeigen auch die Racemate. Entsprechende Verbindungen sind beispielhaft in Tabelle 3 aufgeführt.

20 **Tabelle 3**

			
Nr.	R ⁴	A	FAB
44	*—C ₆ H ₅	*—C(CH ₃) ₃	556

- 22 -

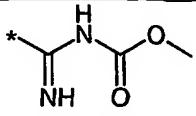
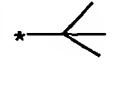
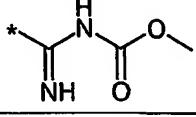
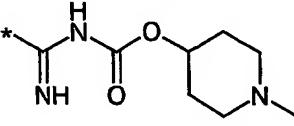
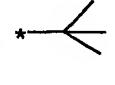
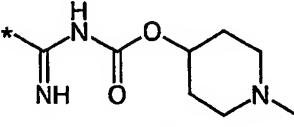
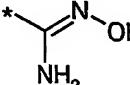
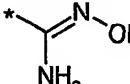
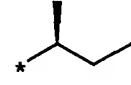
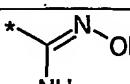
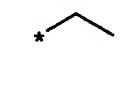
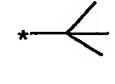
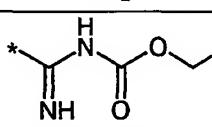
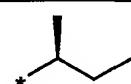
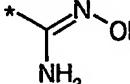
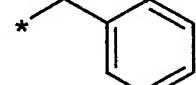
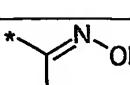
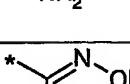
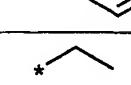
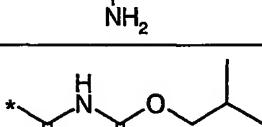
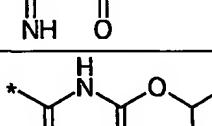
	45		-H	500
5	46			584
	47		-H	528

- 10 Die Carbamidingruppe am Phenylring kann auch in derivatisierter Form im Molekül vorgesehen sein. Der Wirkstoff liegt dann als Prodrug vor, aus der nach der Aufnahme im Körper, insbesondere im Blutkreislauf, der aktive Wirkstoff freigesetzt wird. Entsprechende beispielhafte Verbindungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die dort aufgeführten Carbamidin-Derivate können beliebig mit den oben angegebenen Strukturvariationen der Verbindungen der Formel I kombiniert werden.
- 15

Tabelle 4

20					
25	Nr.	R ¹	R ⁴	A	FAB
	48				552
30	49			-H	496
35	50				594
	51			-H	538

- 23 -

	52				580
5	53			-H	524
10	54				663
15	56			-H	607
20	57			-H	482
25	58				
30	59				
35	60				
	61				
	62				
	63				
	64				
	65				

- 24 -

	66				
5	67				
10	68				
15	69				
	70				

Auch hier gilt, daß sowohl die Verbindungen, welche die natürliche S-Konfiguration zeigen wie auch Verbindungen mit der R-Konfiguration als Prodrug verwendet werden können. Beispielhafte Verbindungen aus der Reihe der Verbindungen mit R-Konfiguration sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5

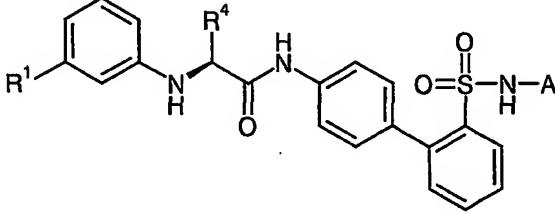
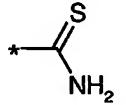
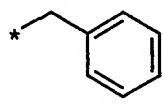
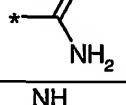
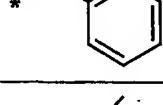
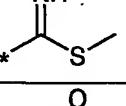
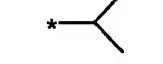
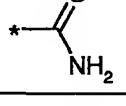
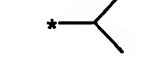
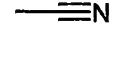
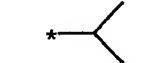
Nr.	R ¹	R ⁴	A	FAB
25				510
30	71			510
35	72			454

- 25 -

Eine Veränderung der Aktivität der Verbindungen der Formel I ist auch durch eine Variation der Struktur des Restes R¹ möglich. Eine Auswahl beispielhafter Verbindungen ist zusammen mit der allgemeinen Strukturformel in Tabelle 6 angegeben.

5

Tabelle 6

				
Nr.	R ¹	R ⁴	A	FAB
73				587
74			-H	531
75			-H	497
76			-H	467
77				505

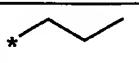
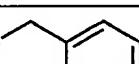
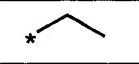
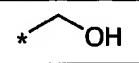
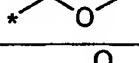
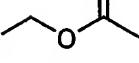
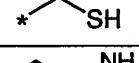
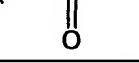
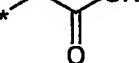
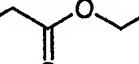
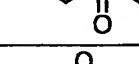
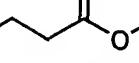
25

Ein weiterer Komplex bevorzugter Verbindungen der Formel I wird von Verbindungen gebildet, die eine Biphenyl-Struktureinheit mit einer Methansulfonylgruppe enthalten. Beispielhafte Verbindungen, welche auf eine Aminosäure mit S-Konfiguration zurückgehen, sind in Tabelle 7 aufgeführt.

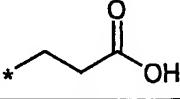
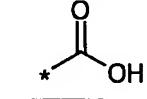
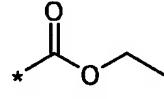
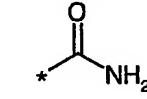
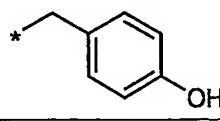
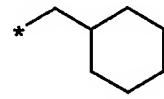
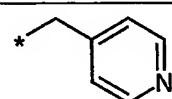
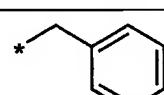
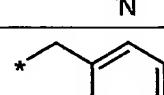
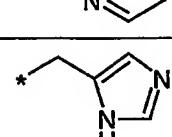
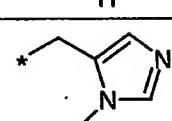
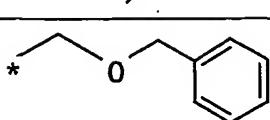
30

35

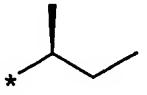
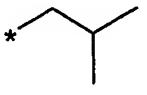
Tabelle 7

Nr.	R^4	FAB	
		465	479
78	* 	465	
79	* 		479
80	* 		513
81	-H		
82	* 		
83	* 		
84	* 		
85	* 		
86	* 		
87	* 		
88	* 		
89	* 		
90	* 		
91	* 		
92	* 		

- 27 -

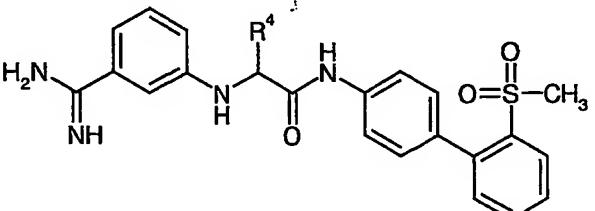
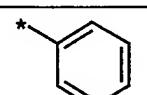
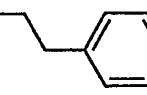
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		

- 28 -

5	106		
	107		

Beispiele für entsprechende Racemate sind in Tabelle 8 aufgeführt.

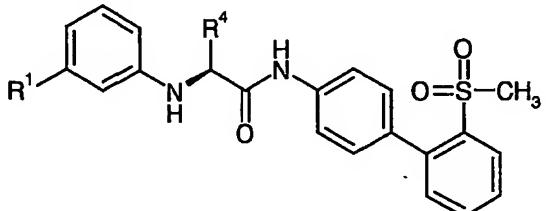
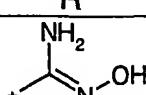
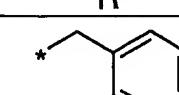
Tabelle 8

10			
15	Nr	R ⁴	FAB
20	108		499
	109		527

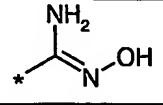
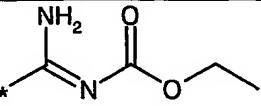
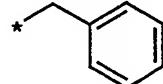
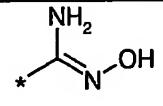
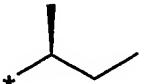
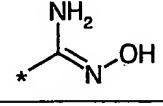
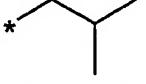
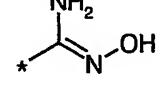
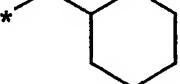
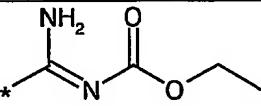
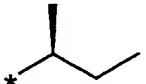
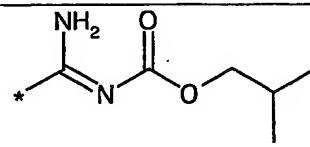
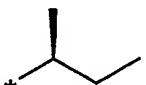
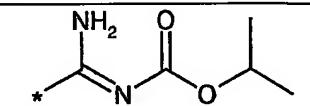
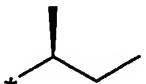
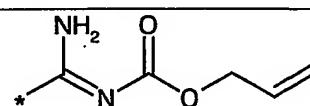
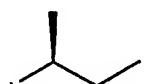
Wie bereits oben beschrieben können auch diese Verbindungen in Form einer Prodrug verwendet werden. Entsprechende Beispiele sind in Tabelle 9 aufgeführt.

25

Tabelle 9

30			
35	Nr.	R ¹	R ⁴
	110		
			529

- 29 -

	111			481
5	112			
10	113			
15	114			
20	115			
25	116			
30	117			
	118			
	119			

Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen, welche insbesondere eine Variation im Biphenylabschnitt der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

30

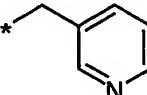
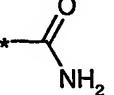
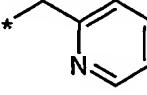
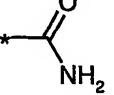
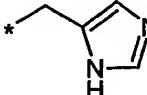
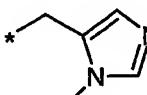
35

- 30 -

Tabelle 10

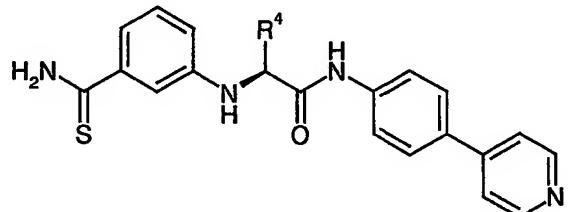
Nr.	Chemical Structure of Compound 120		
	R ⁴	L	FAB
120	*-CH ₂ OH	-H	
121	*-CH ₂ O-	-H	
122	*-CH ₂ O-	-H	
123	*-CH ₂ C(=O)NH ₂	-H	
124	*-CH ₂ C(=O)OH	-H	
125	*-CH ₂ C(=O)O-	*-C(=O)NH ₂	
126	*-CH ₂ CH ₂ C(=O)O-	*-C(=O)NH ₂	
127	*-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂	*-C(=O)NH ₂	
128	*-CH ₂ CH ₂ C(=O)OH	*-C(=O)NH ₂	
129	*-CH ₂ Phenol	*-C(=O)NH ₂	
130	*-CH ₂ cyclohexyl	-H	
131	*-CH ₂ pyridyl	*-C(=O)NH ₂	

- 31 -

132			
133			
134		-H	
135		-H	

Auch bei dieser Gruppe von Verbindungen kann das Molekül im Phenylteil durch Variation des Restes R¹ den Bedürfnissen an die inhibitorische Aktivität angepaßt werden. Ein Beispiel für die entsprechende Verbindungs-klasse ist in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11

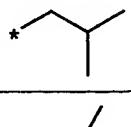
20		
25	Nr. 136	R ⁴ 

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I wird von Verbindungen gebildet, welche einen mehrfach fluorierten Pyrimidinteil als Strukturelement aufweisen. Die entsprechende allgemeine Formel ist zusammen mit entsprechenden speziellen Verbindungen in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12

Nr.					
	R ¹	R ⁴	M	A	FAB
137	*-O-CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃) ₂	-F	*-C(CH ₃) ₃	593
138	*-O-CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃) ₂	-F	-H	537
139	*-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	*-C(CH ₃) ₃	-F	*-C(CH ₃) ₃	640
140	*-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	*-CH(CH ₃) ₂	-F	*-C(CH ₃) ₃	654
141	*-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	*-CH(CH ₃) ₂	-F	-H	598
142	*-O-CH ₂ -CH ₃	*-C(CH ₃) ₃	-F	-H	523
143	-NH ₂	*-C(CH ₃) ₃	-F	-H	494
144	*-O-	*-C(CH ₃) ₃	-F	-H	509
145	-F	*-C(CH ₃) ₃	-F	-H	497
146	-NH ₂	*-CH(CH ₃) ₂	-F	*-C(CH ₃) ₃	563

- 33 -

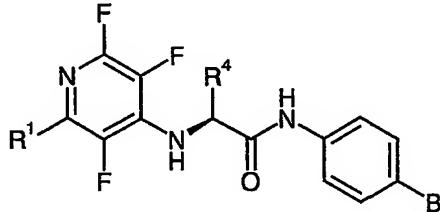
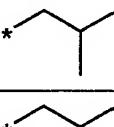
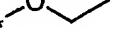
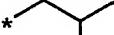
5 147	-NH ₂		-F	-H	508
148				-H	521

Eine inhibierende Wirkung weisen schließlich auch noch Verbindungen der Formel I auf, welche als Strukturelement ein Phenylbromid enthalten. Beispiele für derartige Verbindungen sind in Tabelle 13 aufgeführt.

10

Tabelle 13

15

			
Nr.	R ¹	R ⁴	FAB
149	-F		435
150			461

20

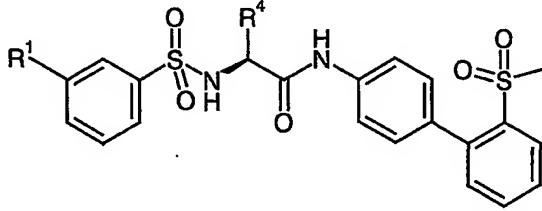
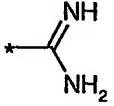
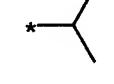
25

Die Anknüpfung des Phenylrings an die Aminosäure kann schließlich auch über eine SO₂-Gruppe oder eine Carbonylgruppe erfolgen. Beispiele für derartige Verbindungen sind in Tabellen 14 und 15 aufgeführt.

Tabelle 14

30

35

			
Nr.	R ¹	R ⁴	FAB
151			

- 34 -

152			
-----	--	--	--

Tabelle 15

5			
10	Nr.	R ¹	R ⁴
153			509
154			493

Fluor lässt sich als Substituent auch im Biphenylteil einführen. Beispiele sind in Tabelle 16 angegeben.

Tabelle 16

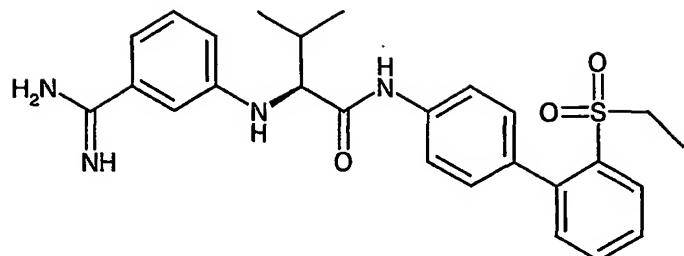
20			
25	Nr.	R ¹	R ⁴
30	155		
35	156		

In den oben gezeigten Beispielen lässt sich auch der Alkylrest der alkylsulfonylgruppe variieren. Stellvertretend ist unten eine entsprechende Verbin-

35 dung dargestellt.

- 35 -

5

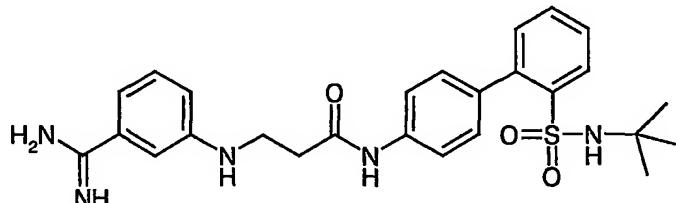


157

10

Schließlich lässt sich auch die Längsausdehnung der Moleküle variieren.
Ein entsprechendes Beispiel ist nachfolgend dargestellt.

15



158

20

Die Verbindungen der Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen. Einige beispielhafte Synthesewege werden im weiteren vorgestellt.

25

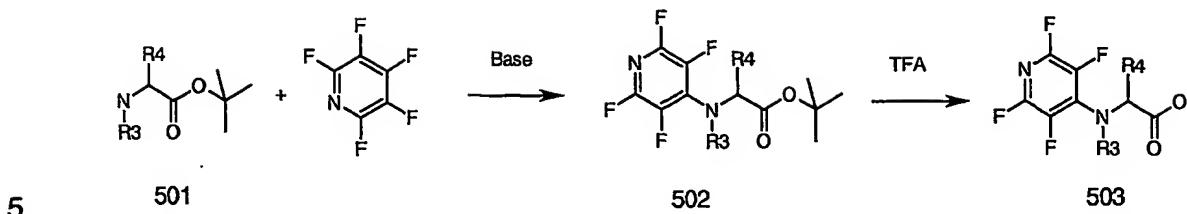
Die oben an Hand von ausgewählten Verbindungen dargestellten Strukturelemente der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich beliebig kombinieren. Dadurch lassen sich die Verbindungen auf die beabsichtigte therapeutische Anwendung abstimmen.

30

Die Synthese von Verbindungen, welche einen mehrfach fluoruierten Pyridylrest aufweisen, wie sie beispielsweise in den Tabellen 12 und 13 aufgeführt sind, gehen von Pentafluorpyridin und einer entsprechend geschützten Aminosäure aus. Die Reaktion ist schematisch in Schema 1 dargestellt.

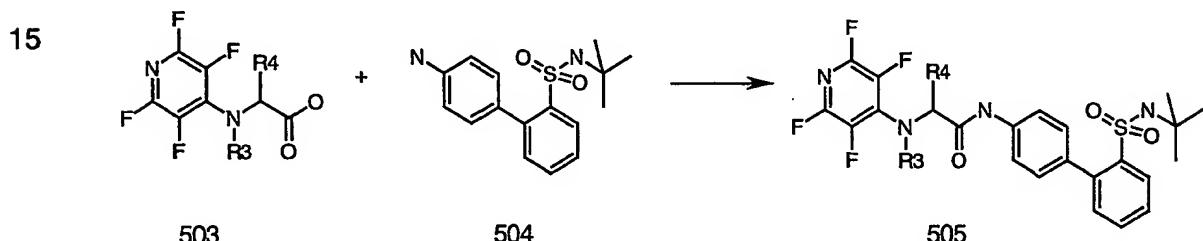
35

- 36 -



Schema 1

Die geschützte Aminosäure 501 wird mit Pentafluorpyridin unter Wirkung einer Base zur Verbindung 502 umgesetzt. Anschließend wird unter Wirkung von Säure, die Schutzgruppe der Carbonsäurefunktion abgespalten unter Erhalt des Synthesebausteins 503. Dieser Synthesebaustein 503 erlaubt auf verschiedene Weise einen weiteren Aufbau der gewünschten Verbindungen. Eine erste Synthesemöglichkeit ist in Schema 2 dargestellt.



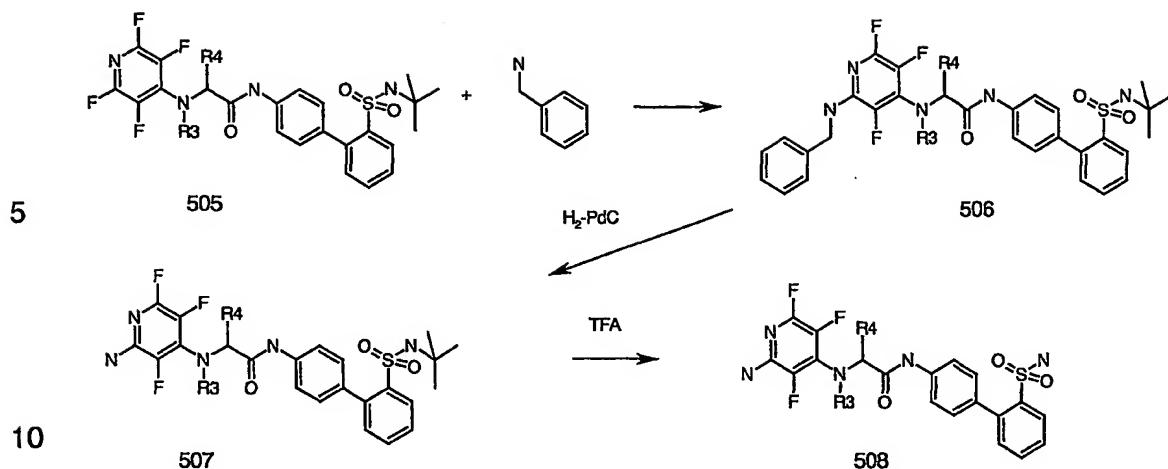
Schema 2

Danach wird der Synthesebaustein 503 mit dem Biphenylderivat 504 zur Verbindung 505 umgesetzt. An der fluorierten Pyridylgruppe können nun weitere Gruppen eingeführt werden. Eine beispielhafte Synthese ist in Schema 3 gezeigt.

30

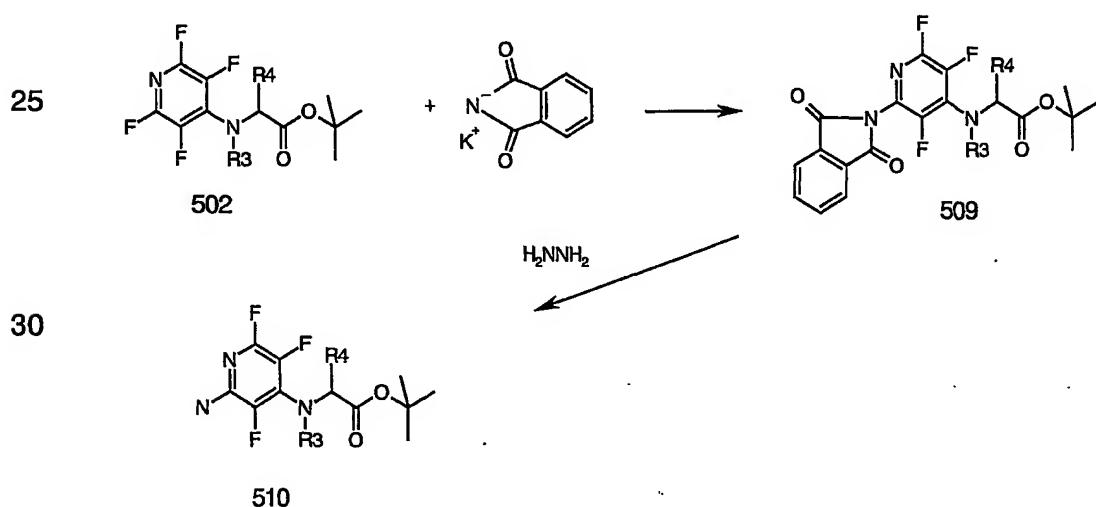
35

- 37 -

**Schema 3**

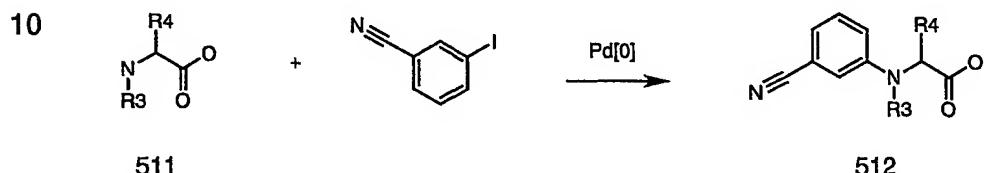
Dazu wird die Verbindung 505 mit Benzylamin zur Verbindung 506 umgesetzt. Von dieser wird anschließend reduktiv mit Wasserstoff unter Katalyse durch Palladium/Kohlenstoff die Benzylgruppe an der Aminogruppe abgespalten unter Erhalt der Verbindung 507. Unter Einwirkung von Säure, wie Trifluoressigsäure, wird schließlich die t-Butylgruppe abgespalten unter Erhalt der Wirkstoffverbindung 508.

Ein alternativer Weg zur Einführung der Aminogruppe in 2-Stellung des Pyridyl-Strukturabschnitts der Verbindung 502 ist in Schema 4 gezeigt.

**Schema 4**

Ausgehend von der geschützten Verbindung 502 wird mit Phthalimidkalium die Verbindung 509 hergestellt, aus der dann mit Hydrazin die Aminogruppe freigesetzt wird unter Erhalt der Verbindung 510.

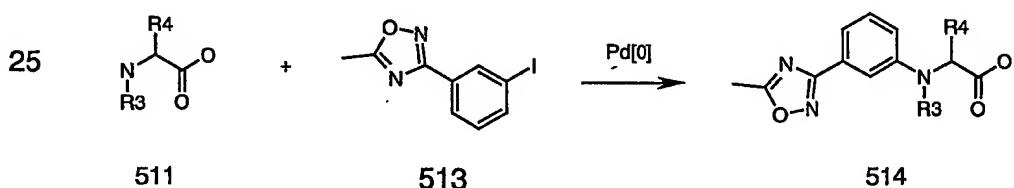
- 5 Ist kein fluorierter Pyridylrest im Molekül vorgesehen, kann die N-Arylierung der Aminosäure analog zu einer Reaktion durchgeführt werden, die in Tetrahedron : Assymetry Vol. 7, No.11, Seite 3075, 1996, beschrieben ist. Die Reaktion ist in Schema 5 dargestellt.



Schema 5

- Dazu wird die Aminosäure 511 mit dem entsprechenden iodierten Aromaten unter Katalyse durch Pd (0) umgesetzt. In Schema 5 ist dabei die Umsetzung mit 2-Jodbenzonitril zur Verbindung 512 dargestellt. Die Reaktion erlaubt eine große Variabilität in der Struktur der Ausgangsstoffe.

- Ein weiteres Beispiel für die genannte N-Arylierung von Aminosäuren ist in Schema 6 dargestellt.

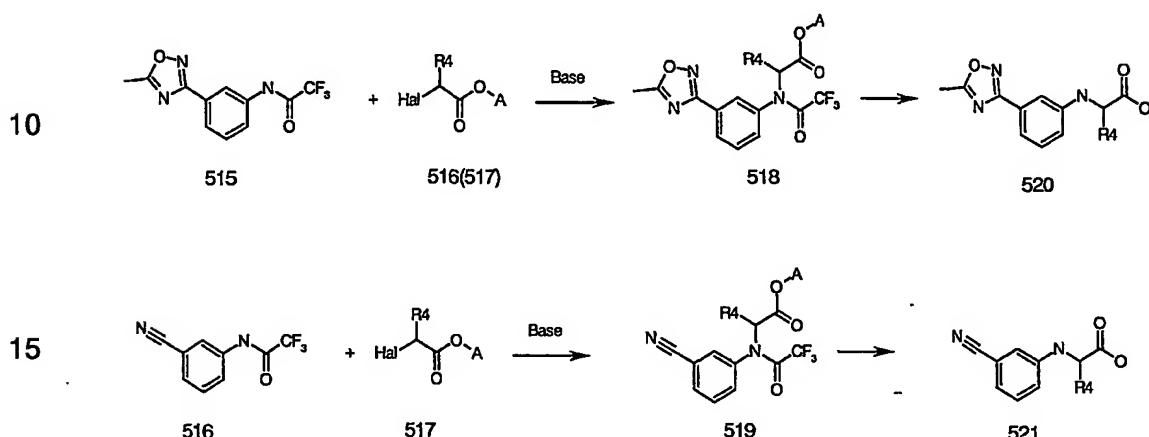


Schema 6

- 30 Dabei wird das geeignete Aminosäurederviat 511 mit einem Iodbenzolde-
rivat 513 umgesetzt, das eine geschützte Carbamidingruppe enthält. Man
erhält unter Katalyse durch Pd (0) Verbindung 514. Die Synthese der Ver-
bindungen kann jedoch auch auf die Weise erfolgen, daß man von einem
35 geeignet substituierten geschützten Anilinderivat 515, 516 ausgeht. Dieses
wird mit einem geeigneten α -halogenierten Carbonsäureester 517 unter

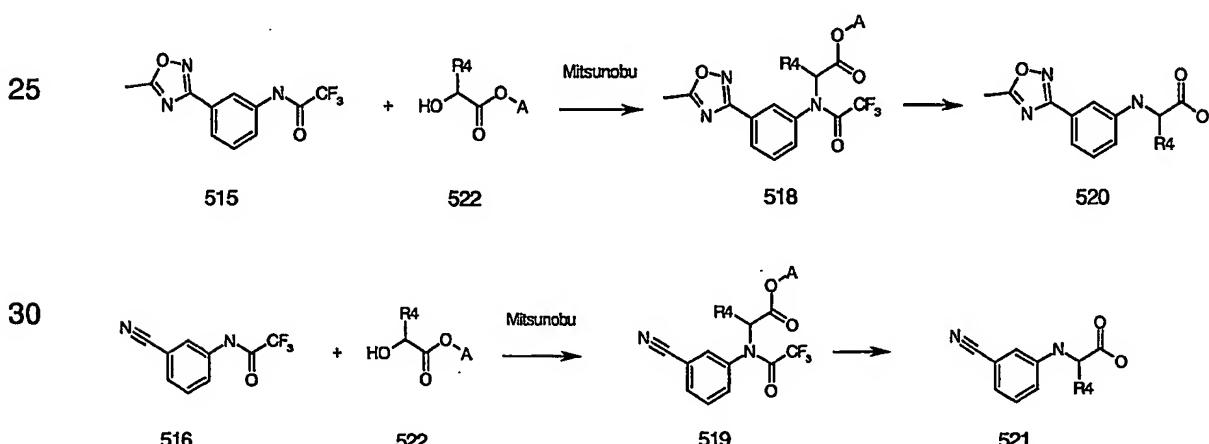
- 39 -

Wirkung einer Base umgesetzt, wobei Verbindungen 518 bzw. 519 erhalten werden. Aus diesen kann dann die Carboxylfunktion durch Spaltung des Esters freigesetzt werden, wobei auch die Trifluoracetylenschutzgruppe abgespalten wird. Man erhält Verbindungen 520 bzw. 521, welche durch die freie Carboxylgruppe einen weiteren Aufbau des Moleküls erlauben.
 5 Die entsprechende Reaktionsfolge ist in Schema 7 dargestellt.



Schema 7

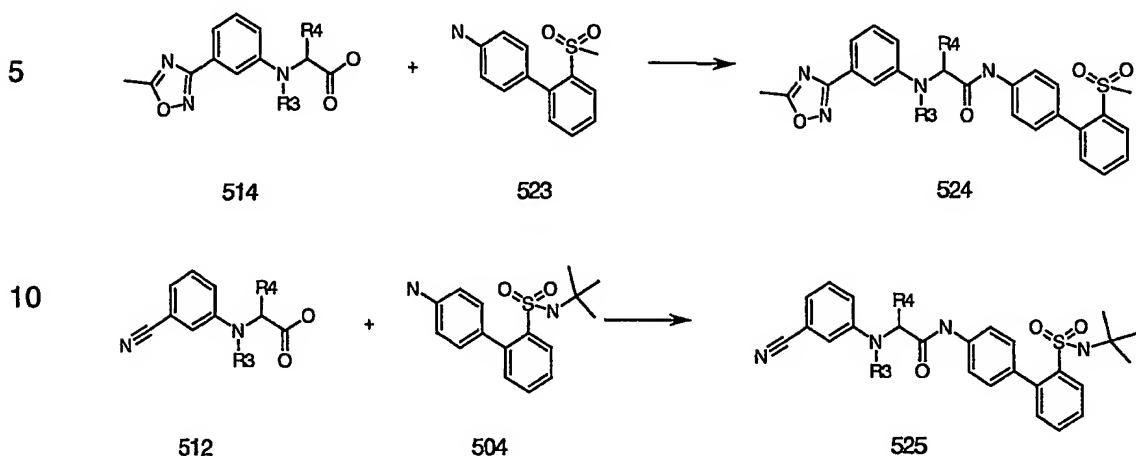
20 Eine Synthese der Verbindungen 520, 521 ist auch unter Mitsunobu-Bedingungen möglich. Das entsprechende Reaktionsschema ist in Schema 8 dargestellt.



Schema 8

- 40 -

Die Umsetzung der Aminosäurederivate mit den entsprechenden Anilinderivaten ist in Schema 9 gezeigt.



Schema 9

15

Dazu werden die Verbindungen 514 bzw. 512 mit den Anilinderivaten 523 bzw. 504 umgesetzt, wobei Verbindungen 524 bzw. 525 erhalten werden.

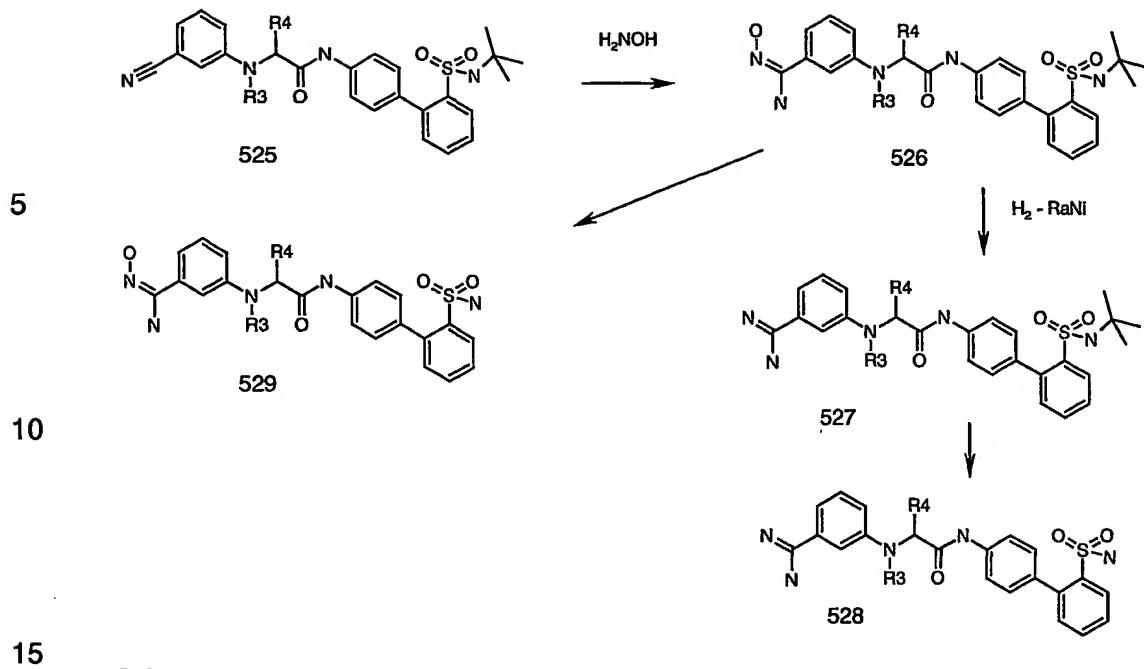
20

Im weiteren werden Synthesewege zur Darstellung der Amidine aufgezeigt. Ein erster Reaktionsweg geht aus von der Nitrilverbindung 525, die mit Hydroxylamin zur Hydroxycarbamimidoyl-Verbindung 526 umgesetzt wird. Diese Verbindung kann bereits als Prodrug verwendet werden. Es kann nun noch mit Trifluoressigsäure/Anisol die t-Butylgruppe abgespalten werden, wobei Verbindung 529 erhalten wird, die ebenfalls als Prodrug verwendet werden kann. Die Freisetzung der Carbamimidoylgruppe kann auch durch Reduktion mit Wasserstoff/Raney-Nickel zur Verbindung 527 erfolgen, aus der dann noch unter Einwirkung von Trifluoressigsäure/Anisol die t-Butylgruppe zum Wirkstoff 528 abgespalten wird. Die Reaktionsfolge ist schematisch in Schema 10 dargestellt.

30

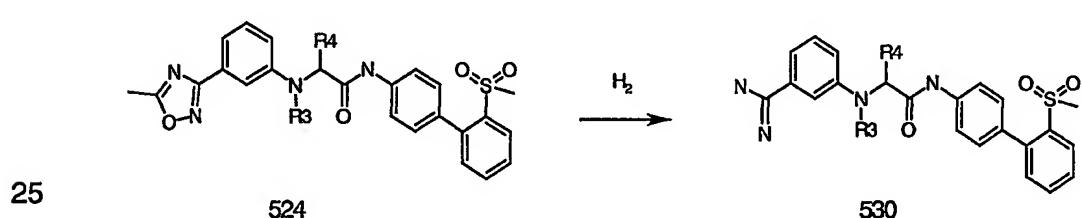
35

- 41 -



Schema 10

Aus der Verbindung 524, kann ebenfalls reduktiv die Carbaminimidoyl-Funktion freigesetzt werden. Man erhält Verbindung 530. Die Reaktion ist in Schema 11 dargestellt.



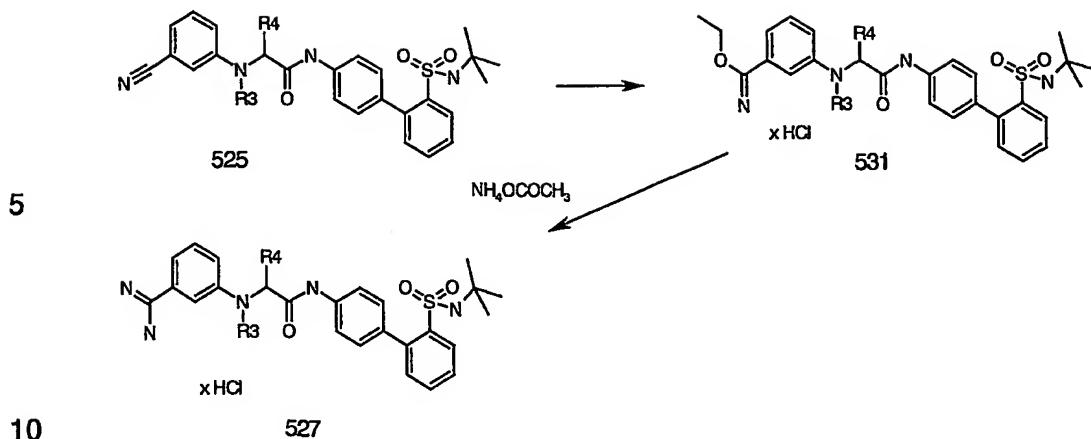
Schema 11

Die Einführung der Amidin-Gruppe kann auch durch Pinner-Reaktion erfolgen. Die Reaktionsfolge ist in Schema 12 dargestellt.

30

35

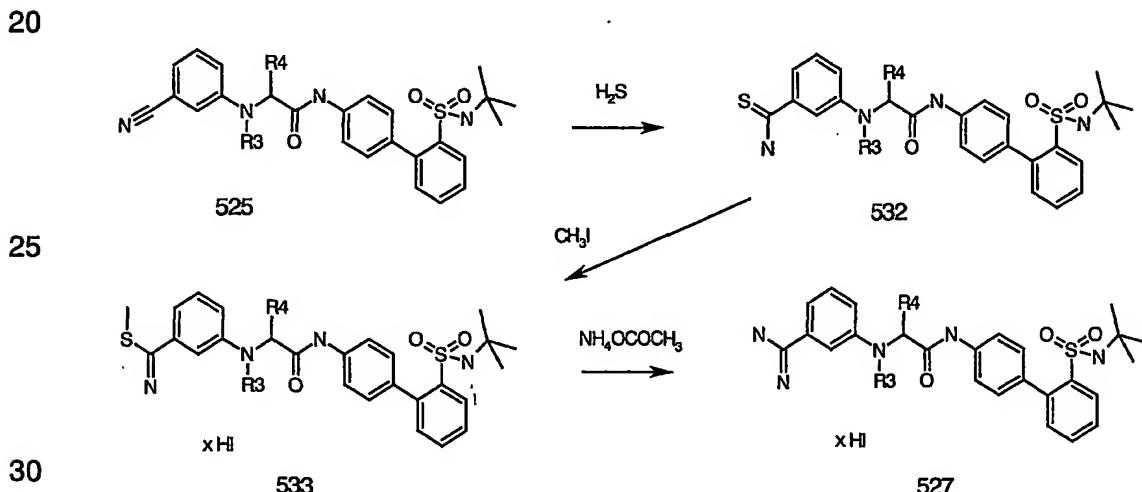
- 42 -



Schema 12

Ausgehend von Verbindung 525 wird zunächst unter Katalyse durch HCl-Gas Ethanol an die Nitrilgruppe addiert unter Erhalt von Verbindung 531.
Anschließend wird mit Ammoniumacetat die Amidin-Gruppe freigesetzt unter Erhalt von Verbindung 527 in Form des Hydrochlorides.

Die Freisetzung der Amidin-Gruppe kann auch durch Thio-Pinner-Reaktion erfolgen. Die entsprechende Reaktionsfolge ist in Schema 13 dargestellt.



Schema 13

Ausgehend von Verbindung 525 wird zunächst mit Schwefelwasserstoff zum Thioamid 532 umgesetzt, das anschließend mit Methyljodid methyliert wird unter Erhalt von Verbindung 533. Aus dieser wird dann mit Ammoniumacetat zur Verbindung 527 umgesetzt.

- Die oben angegebenen Reaktionsschemata können vom Fachmann ohne weiteres variiert werden. Beispielsweise können zum Schutz der Ester- oder Aminfunktion auch andere geeignete Schutzgruppen eingesetzt werden. Sofern racemische Gemische bei den Reaktionen erhalten werden, können aus diesen auf die übliche Weise durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diasteromere gebildet werden, die dann nach üblichen Verfahren aufgetrennt werden. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte, chiral derivatisierte Methacrylatpolymere).
- Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht chemischem Weg. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glyzerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen.

- nen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert
5 sein und/oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- 10 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myokardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.
- 15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die
20 spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und –weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere
25 der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

- 30 **Beispiel 1**
(2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat (147)
- 35 100 mg (2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid

werden in 5 ml Trifluoressigsäure unter Zusatz von 0.5 ml Anisol über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und nochmals insgesamt vier Mal mit Toluol eingedampft. Man erhält 100 mg hellbraunes Pulver. MS-FAB: 508, Fp: 39°C.

5

Beispiel 2

(2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-carbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat (141)

- 10 100 mg (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-carbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid werden in 5 ml Trifluoressigsäure unter Zusatz von 0.5 ml Anisol über Nacht gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, der ölige Rückstand an Kieselgel mit MTB-Ether/Petrolether 2:1 chromatographiert. Man erhält
15 nach Verreiben mit Ether/Petrolether 33 mg Substanz. MS-FAB: 598

Beispiel 3

(2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (146)

- 20 270 mg (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid werden in 30 ml Methanol an 200 mg Pd-Kohle hydriert. Es wird filtriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether/Petrolether verrieben. Man erhält 200 mg Substanz. MS-FAB:
25 508 [(M+1)-56]; Fp: 144,4°C

Beispiel 4

- 30 (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (140)
- 35 1.0 g (2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, 0.386 ml Benzylamin und 0.316 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

werden in 10 ml Dimethylsulfoxid auf 80°C erhitzt. Nach erfolgter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel mit MTB-Ether/Petrolether 1:2 chromatographiert. Es werden 560 mg
5 Substanz erhalten. MS-FAB: 654; HPLC: 97%.

Beispiel 5

(2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-tert-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid

10 4.3 g (2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure, 3.32 g 4'-Aminobiphenyl-2-sulfonsäure-*tert*-butylamid, 1.837 g 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 2.638 ml 4-Methylmorpholin und 2.3 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'ethylcarbodiimid,
15 Hydrochlorid werden in 100 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. EI-MS: 566; Fp: 86 °C.

Beispiel 6

(2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure

20 10 g (2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-*tert*-butylester werden in 100 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand zwei Mal mit Toluol im Vakuum eingeengt. Man erhält 8.75 g Produkt. Fp: 71°C.
25

Beispiel 7

30 (2S)-2-(2,3,5,6-Tetrafluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure

35 5g Pentafluorpyridin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 6.618 g H-Leu-OtBu*HCl zugefügt. Unter Kühlen werden 8.2 ml Triethylamin zugegeben. Nach erfolgter Umsetzung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man 8.17 g Produkt.

- 47 -

Beispiel 8

(2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-buttersäureamid (2)

5

2.3 g (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-methyl-N-(2'-tert-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-buttersäureamid werden in 20 ml Trifluoresigsäure über Nacht gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und in Eiswasser mit Tiefkühlzucker gelegt. Man erhält 0.25 g Schleimsalze MS.

10

FAB: 466; Fp: 77.5 °C; HPLC: 95%.

Beispiel 9

(2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-methyl-N-(2'-tert-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-buttersäureamid (1)

15

3.4 g 3-[(1S)-1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-thiobenzimidäuremethylester, Hydrojodid werden in 100 ml Ethanol zusammen mit 2.371 g Ammoniumacetat am Rückfluß erhitzt. Es wird zum Rückstand eingeengt, in Essigsäureethylester aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand mit Ether verrieben. Man erhält 2.3 g hellbraunes Kristallisat. MS-FAB: 522; Fp: 130°C (Zersetzung).

25

Beispiel 10

3-[(1S)-1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-thiobenzimidäuremethyl ester, Hydrojodid

30

2.9 g (2S)-*N*-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-methyl-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-buttersäureamid und 3.35 ml Methyljodid werden in 100 ml Aceton am Rückfluß erhitzt. Es wird zum Rückstand eingeengt. Man erhält nach Verrühren mit Diethylether 3.5 g gelbes Pulver. MS-FAB: 553; Fp: 106°C, ab 130°C Zersetzung.

35

Beispiel 11

(2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-methyl-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-buttersäureamid

- 5 Eine Lösung von 2.78 g (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-3-methyl-buttersäureamid in 80,0 ml Pyridin, 8 ml Triethylamin und 5 g 4-(Dimethylamino)-pyridin wird bei 0°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Das Reaktionsgemisch wird in 1 l Eiswasser eingehürt, mit konz. Salzsäure bis pH 2,5 angesäuert und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Aus den Extrakten werden 3.74 g Rohprodukt gewonnen, die an Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether 1:1 chromatographiert werden. Man erhält 3.2 g Produkt. MS-FAB: 539; Fp: 151°C; [α]_D²⁰: -45°

Beispiel 12

(2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-3-methyl-buttersäureamid (77)

- 15 4.1 g (2S)-2-(3-Cyanophenylamino)-3-methylbuttersäure, 5.781 g 4'-Aminobiphenyl-2-sulfonsäure-*tert*-butylamid, 28.77 g 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 36.013 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid und 20.653 ml 4-Methylmorpholin werden in 100 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird die Lösung in Wasser eingehürt, wobei mit 1 N NaOH der pH der Reaktionsmischung auf 9,5 eingestellt wird. Der Niederschlag wird abgesaugt und anschließend in Essigsäureethylester gelöst. Nach mehrmaligem Waschen mit 10 %-iger Natriumhydrogensulfat-Lösung wird die organische Phase getrocknet. Nach dem Einengen erhält man ein Öl, das an Kieselgel mit Ethylacetat/ Petrolether chromatographiert wird. Man erhält 3.2 g hellbeige gefärbtes Produkt. MS-FAB: 505; Fp: 227°C.

Beispiel 13

(2S)-2-(3-Cyanophenylamino)-3-methylbuttersäure

- 35 2.5 g L-Valin, 4.887 g 3-Iodobenzonitril, 1.245 g Tetra-kis(triphenylphosphine)-palladium(0), 0.203 mg Kupfer-(I)-iodid, 2.949 g

Kaliumcarbonat, 1.34 g Tetrabutylammoniumiodid werden in 50 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und 20 ml Pyridin unter Zusatz von 5 ml Waser auf 100 °C erhitzt. Die Lösung wird in Wasser eingerührt, der pH der Lösung mit verd. Salzsäure auf 2,5 eingestellt und mit Ethylacetat (EE) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit 10%-iger Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit 25%-iger HCl auf pH 2,5 eingestellt und mit EE extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase erhält man 4.25 g rotbraunes, öliges Produkt, das nach Behandlung mit Diethylether noch etwas NMP enthält und ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Umsetzungen eingesetzt wird. MS-FAB: 219; $[\alpha]_D^{20}$: -73.3 in MeOH

Beispiel 14
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-acetamid, Trifluoracetat (45)

0.3 g *N*-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-2-phenylacetamid werden analog Beispiel 1 mit Trifluoressigsäure/Anisol behandelt. Man erhält 0.33g Substanz. MS-FAB: 500; Fp: 117°C (Zersetzung)

Beispiel 15
N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-2-phenylacetamid, Acetat (44)

0.5 g *N*-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-phenylacetamid werden in einer Lösung von 100 ml Methanol, 1 ml Wasser und 1ml Essigsäure an Raney-Nickel hydriert. Es wird filtriert, das Filtrat zum Rückstand eingeengt. Das Produkt wird in Isopropanol erhitzt und heiß filtriert. Aus der Mutterlauge wird weiteres Produkt isoliert. Man erhält 0.41 g Substanz. MS-FAB: 556; Fp: 188°C (Zers)

Beispiel 16
N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-phenylacetamid

- 50 -

0.62 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-phenylessigsäure und 0.61 g 4'-Aminobiphenyl-2-sulfonsäure-*tert*-butylamid werden analog Beispiel 5. umgesetzt. Man erhält 0.6 g Produkt.

5 MS-FAB: 596; Fp: 198 °C (Zers).

Beispiel 17

(2R,S)-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-phenylessigsäure

10 2.8 g [[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]- (2,2,2-trifluorethanoyl)-amino]-phenylessäuremethylester werden in 65 ml Methanol und 25 ml 1 M NaOH bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Hydrolyse wird mit 1M Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert und zurückbleibende wässrige Lösung mit 1 M Salzsäure bis pH 2 angesäuert. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung 2.15 g Substanz. MS-FAB: 310; Fp: 155-160°C.

15 20 (2R,S)-[[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]- (2,2,2-trifluorethanoyl)-amino]-phenylessäuremethylester

25 5,20 g Methyl-alpha-bromophenylacetat, 5,42 g 2,2,2-Trifluoro-N-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-acetamid und 7,17 g Calciumcarbonat werden in 100 ml Acetonitril zum Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert, die Mutterlauge zum Rückstand eingeengt. Das ölige Produkt wird an Kieselgel mit DCM/MeOH chromatographiert MS-FAB: 421

Beispiel 19

30 2,2,2-Trifluoro-N-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-acetamid

35 8,8 g 3-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-anilin werden in 150 ml Toluol mit 7,0 ml Trifluoresigsäureanhydrid bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 5,88 g Produkt. Fp: 153-154°C. MS-FAB: 272

Beispiel 20

(2R)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid, Trifluoracetat (43)

- 5 0,15 g (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid werden analog Beispiel 1 behandelt. Man erhält 0,079 g Substanz. MS-FAB: 438 ; Fp: 227 °C.

Beispiel 21

- 10 (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid, Acetat (42)

- 15 0,5 g (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-propionsäureamid (Beispiel 23) werden analog zu Beispiel 15 hydriert. Man erhält 0,518 g Produkt. MS-FAB: 494 ; Fp: 91 °C

Beispiel 22

- 20 (2R)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid, Trifluoracetat (72)

- 25 0.2 g (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-propionsäureamid (Beispiel 23) werden in Trifluoressigsäure und Anisol analog Beispiel 1 bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält 0.201 g Produkt. MS-FAB: 454; Fp: 120°C (Zers).

Beispiel 23

- 30 (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-propionsäureamid (71)

- 35 1.57 g (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-propionsäureamid werden in 20 ml Methanol und 0.2 ml Wasser mit 2.31 g Hydroxylamin, Hydrochlorid in Gegenwart von 5.237 g Natriumcarbonat am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgesaugt, das Filtrat zum Rückstand eingeengt. Der Rückstand wird mit

- 52 -

Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.61 g Produkt. MS-FAB:
510; Fp: 133°C (Zers).

Beispiel 24

- 5 (2R)-N-(2'-tert-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-propionsäureamid
- 10 3.4 g (2R)-2-(3-Cyanophenylamino)-propionsäure und 5.442 g 4'-Aminobiphenyl-2-sulfonsäure-tert-butylamid werden analog Beispiel 5 umgesetzt. Man erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether 1:2 4.15 g kristallines Produkt. MS-FAB: (M+1-56): 421; Fp: 102°C (Zers).

Beispiel 25

- 15 (2R)-2-(3-Cyanophenylamino)-propionsäure
- 20 1.945 g D-Alanin und 5.0 g 3-Jodbenzonitril werden analog Beispiel 13 umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 3.45 g öliges, NMP-haltiges Produkt, das für die weiteren Umsetzungen verwendet wird. MS-FAB: 191

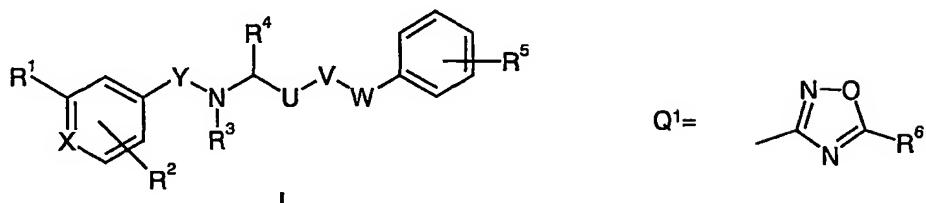
Beispiel 26

- 25 (2S)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-propionsäure
- 30 2.412 g (2S)-2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-propionsäure, 2.231 g 3-(3-Iodphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol, 0.455 g Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), 74.3 mg Kupfer(I)iodid, 2.156 g Kaliumcarbonat, 0.488 g Tetrabutylammoniumjodid, 6 ml Pyridin werden in 15 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und 1.5 ml Wasser auf 100°C erhitzt und analog Beispiel 13 aufgearbeitet. Man erhält ein Rohprodukt, das noch NMP enthält, aber für die weiteren Umsetzungen geeignet ist.

Patentansprüche

1. N-Substituierte-Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I,

5



10

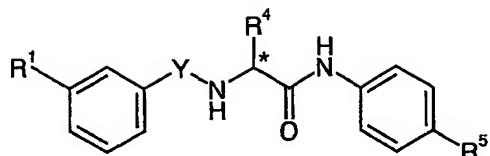
wobei bedeuten:

- R¹ H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]NH₂, C[NH]NHA, C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA, C[NH]NOCOAr, C[NH]OA, C[NH]NHNH₂, C[NH]NHNHA, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Het, NHC[NH]NH₂, NHC[NH]NHCOOA, NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, Q¹
- R² H, ein- oder mehrfach A, CF₃, Br, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NSO₂A, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA
- R³ H, COH, COA, COCF₃, COOA, SO₂A
- R⁴ H, A, -(CH₂)_n-Ar, -(CH₂)_n-Het, -(CH₂)_m-COOR⁷, -(CH₂)_m-CONHR⁷, -(CH₂)_n-S(O)_mA, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHCOOA, -(CH₂)_n-NHCOA, -(CH₂)_n-NHA, -(CH₂)_n-NHA, -(CH₂)_n-NHC[NH]NH₂, -(CH₂)_n-(C[A]OH)-A, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-OA, -(CH₂)_n-OAr, -(CH₂)_n-OHet, -(CH₂)_n-OCOOA, -(CH₂)_n-OCOA, -(CH₂)_n-OCOAr, Ar, Het
- R⁵ -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-COOA, -(CH₂)_n-COO(CH₂)_nAr, Ar, Py oder R²
- R⁶ OH, A, Ar
- R⁷ H, A, Ar, Het
- U CO, CH₂,
- V NH, CO, O
- W Bindung, CO
- X CH, N
- Y Bindung, CH₂, CO, SO₂
- n 1,2

- m 0,1,2
o 1,2,3,4,5
p 2,3,4
- 5 A Alkyl mit 1 - 20 C-Atomen (linear, verzweigt, cyclisch), worin eine o- oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH- oder -C≡C-Gruppen und auch 1 - 7 H-Atome durch F ersetzt sein können.
- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF₃, Hal, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NSO₂A, NSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het CONH₂, CONHA, CONA₂, CON-HAr, COA, COAr, CH₂Ar, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NHA, -(CH₂)_m-NA₂, -(CH₂)_m-NHCHO, -(CH₂)_m-NHCOA, -(CH₂)_m-NHCOOA, -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_mAr, -(CH₂)_m-NHCOO
- 15 Het (CH₂)_m-Het, -(CH₂)_m-Hal, -(CH₂)_m-Het, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl
- 20 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NSO₂A, NSO₂Ar, COOH, COOA, COO-[CH₂]_m-Ar, CONH₂, CONHA, COA, COAr, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA,
- 25 Py CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr, und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann
- 30 Py 2-,3- und/oder 4-Pyridyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA, NA₂
- Hal F, Cl, Br, I ;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

5



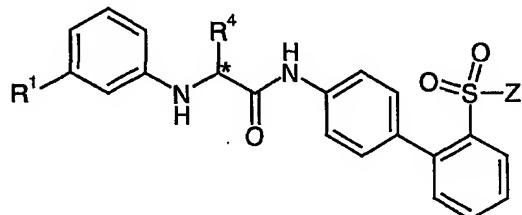
II

10

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate, wobei R¹, R⁴, R⁵, und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

3. N-Substituierte-Aminosäurederivate nach Anspruch 1 der Formel III

15



III

20

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate, wobei R¹ und R⁴, R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen und Z steht für A, NH₂ oder NHA.

25

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3:

- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (1);
- (2S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (2)
- (2S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-propionsäureamid (3)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (4)
- (2S)-[5-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-5-(3-carbamimidoylphenylamino)-pentyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (5)

- (2S)-6-Amino-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-hexancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (6)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (7)
- 5 (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-tert-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (8)
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (9)
- (2S,3S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methylpentancarbonsäure-
- 10 (2'-tert-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (10);
- (2S,3S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (11);
- (2S)-N-(2'-tert-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid (12);
- 15 (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (13);
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-tert-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (14);
- (2S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (15);
- 20
- 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (16);
- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (17);
- 25 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (18);
- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methoxy-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (19);
- 30 (S)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (20);
- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-mercaptop-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (21);
- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-bersteinsäurediamid (22);
- 35

- (S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure (23);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure-ethylester (24);
5 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methanesulfonyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (25);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure-methylester (26);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-[(2'-sulfamoyl-
10 biphenyl-4-yl)-amid] (27);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure (28);
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure (29);
15 (R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure-ethylester (30);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-malonsäureamid (31);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-N-(2'-
20 sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (32);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (33);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (34);
25 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-3-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (35);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-2-yl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (36);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-
30 sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (37);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (38);
(S)-3-Benzylxy-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (39);

- (2R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (40);
(2R)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäuremid (41);
5 (R)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-propionamid (42)
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (43)
- 10 (2R,S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoy-biphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-2-phenylacetamid (44);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-acetamid (45);
15 (2R,S)-N-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-carbamimidoylphenylamino)-4-phenylbutancarbonsäureamid (46);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-4-phenyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (47);
- 20 (2S,3S)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (48);
(2S,3S)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (49);
25 (1-{(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl}-1-iminomethyl)-carbaminsäureethylester (50);
(1-Imino-1-{(3S)-3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureethylester (51);
(1-{(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl}-1-iminomethyl)-carbaminsäuremethylester
30 (52);
(1-Imino-1-{3-[(1S)-2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (53);
(1-{(3S)-3-[1-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropylamino]-phenyl}-1-iminomethyl)-carbaminsäure-1-methylpiperidin-4-ylester (54);

- (1-Imino-1-[(3S)-3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-phenyl]-methyl)-carbaminsäure-1-methylpiperidin-4-ylester (56);
- 5 (2S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-buttersäureamid (57);
- 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (58);
- (S)-N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-butancarbonsäureamid (59);
- 10 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-ethylester (60);
- (S)-N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-phenyl-propionamid (61);
- (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (62);
- 15 (S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (63);
- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isobutylester (64);
- 20 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-isopropylester (65);
- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-allylester (66);
- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-phenylester (67);
- 25 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-allylester (68);
- (S)-(1-Amino-1-{3-[2-phenyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-ethylester (69);
- 30 (S)-(1-Amino-1-{3-[2-methyl-1-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butylamino]-phenyl}-methylene)-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester (70);
- (2R)-N-(2'-tert-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-propionsäureamid (71);

- 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-*N*-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-propionsäureamid (72);
- (2*S*)-*N*-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-phenyl-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-propionsäureamid (73);
- (2*S*)-3-Phenyl-*N*-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-propionsäureamid (74);
- (2*S*)-3-[2-Methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-thiobenziminosäuremethyl ester (75);
- (2*S*)-3-[2-Methyl-1-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-propylamino]-benzamid (76);
- (2*S*)-*N*-(2'-*tert*-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(3-cyanophenylamino)-3-methylbutancarbonsäureamid (77);
- (2*S*)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-amid (78);
- (2*S*)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-hexancarbonsäure-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-amid (79);
- (2*S*)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-*N*-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-3-phenylpropionamid (80);
- 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-*N*-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (81);
- (*S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-*N*-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (82);
- (*S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-*N*-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (83);
- (*S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-*N*-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methoxy-propionsäureamid (84);
- (*S*)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (85);
- (*S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-mercaptop-*N*-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (86);
- (*S*)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäurediamid (87);

- (S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure (88);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-bernsteinsäure-ethylester (89);
5 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methanesulfonyl-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (90);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure-methylester (91);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-[(2'-
10 methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid] (92);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butancarbonsäure (93);
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure (94);
15 (R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäure-ethylester (95);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-malonsäureamid (96);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-N-(2'-
20 methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (97);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (98);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-4-yl-propionsäureamid (99);
25 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-3-yl-propionsäureamid (100);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-pyridin-2-yl-propionsäureamid (101);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(2'-
30 methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (102);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-propionsäureamid (103);
(S)-3-Benzyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionsäureamid (104);
35 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methyl-butancarbonsäureamid (105);

- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (106);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (107);
- 5 (2R,S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenylacetamid (108);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoylphenylamino)-N-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-4-phenylbutancarbonsäureamid (109);
- 10 2-[(3S)-3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-3-phenylpropionsäureamid (110);
(2S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-methanesulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (111);
- 15 (S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-ethylester (112);
(S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (113);
(S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-4-methyl-
- 20 pentancarbonsäure-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (114);
(S)-3-Cyclohexyl-2-[3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (115);
(S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-ethylester (116);
- 25 (S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-isobutylester (117);
(S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-isopropylester
- 30 (118);
(S)-(1-Amino-1-[3-[1-(2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methyl-butylamino]-phenyl]-methylene)-carbaminsäure-allylester (119);
- 35 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-hydroxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (120);

- (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methoxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (121);
(S)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-pyridin-4-yl-phenylcarbamoyl)-essigsäure-ethylester (122)
- 5 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N1-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-bernsteinsäurediamid (123);
(S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-bernsteinsäure (124);
10 (S)-3-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-bernsteinsäure-ethylester (125);
(S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butancarbonsäure-methylester (126);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-glutarsäure-5-amid 1-{[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-amid} (127);
15 (S)-4-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-4-[4-(2-carbamoyl-pyridin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butancarbonsäure (128);
(S)-4-{4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propanoylamino]-phenyl}-pyridin-2-carbonsäureamid (129);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-cyclohexyl-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (130);
20 (S)-4-{4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-propanoylamino]-phenyl}-pyridine-2-carbonsäureamid (131);
(S)-4-{4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-3-yl-propanoylamino]-phenyl}-pyridine-2-carbonsäureamid (132);
25 (S)-4-{4-[2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-pyridin-2-yl-propanoylamino]-phenyl}-pyridine-2-carbonsäureamid (133);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (134);
30 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propionsäureamid (135)

(2S)-3-Methyl-N-(4-pyridin-4-ylphenyl)-2-(3-thiocarbamoylphenylamino)-butancarbonsäureamid (136);

35 (2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-tethylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (137);

(2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (138);

- 5 (2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-N-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-methylbutancarbonsäureamid (139);
(2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (140);
(2S)-2-(2-Benzylamino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (141);
(2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (142);
(2)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (143);
15 (2S)-3-Methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(2,3,5-trifluoro-6-methoxypyridin-4-ylamino)-butancarbonsäureamid (144);
(2S)-3-Methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-ylamino)-butancarbonsäureamid (145);
(2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-*tert*-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (146);
20 (2S)-2-(2-Amino-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid (147);
(2S)-2-(3,5-Difluoro-2,6-dimethoxypyridin-4-ylamino)-3-methyl-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-butancarbonsäureamid (148);
25 (2S)-4-Methyl-2-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-ylamino)-pentancarbonsäure-(4-bromophenyl)-amid (149);
(2S)-2-(2-Ethoxy-3,5,6-trifluoropyridin-4-ylamino)-4-methylpentancarbonsäure-(4-bromophenyl)-amid (150);
30 2-(3-Cyanophenylsulfonylamino)-N-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (151);
2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylsulfonylamino]-N-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-3-methylbuttersäureamid (152);
35

3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-N-[(1S)-1-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropyl]-benzamid (153);
3-Carbamimidoyl-N-[(1S)-1-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-ylcarbamoyl)-2-methylpropyl]-benzamid (154).

5

(S)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-3-methyl-pentancarbonsäure-(3-fluoro-2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (155);
(2R,S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-3-methyl-pentancarbonsäure-(3-fluoro-2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (156);
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2'-ethanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methyl-butancarbonsäureamid (157)
N-(2'-tert-Butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-3-(3-carbamimidoylphenylamino)-propionsäureamid (158).

15

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 20 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.
- 25 7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 30 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors X_a.